



TITLE:

# 旭中央病院における前立腺癌の動向 1986～90年と1991～95年の比較

AUTHOR(S):

田中, 方士; 村上, 信乃; 鈴木, 規之; 及川, 剛宏; 金水, 英俊; 浜野, 聡; 島崎, 淳

---

CITATION:

田中, 方士 ...[et al]. 旭中央病院における前立腺癌の動向 1986～90年と1991～95年の比較. 泌尿器科紀要 1998, 44(11): 775-780

ISSUE DATE:

1998-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/116297>

RIGHT:

## 旭中央病院における前立腺癌の動向： 1986～90年と1991～95年の比較

旭中央病院泌尿器科（部長：村上信乃）

田中 方士，村上 信乃，鈴木 規之，及川 剛宏  
金水 英俊，浜野 聡，島崎 淳\*

### TRENDS OF PROSTATE CANCER: COMPARISON BETWEEN 1986-90 AND 1991-95 AT ASAHI GENERAL HOSPITAL

Masashi TANAKA, Shino MURAKAMI, Noriyuki SUZUKI, Takehiro OIKAWA  
Hidetoshi KINSUI, Satoshi HAMANO and Jun SHIMAZAKI\*  
*From the Department of Urology, Asahi General Hospital*

Patients with prostate cancer treated during 1986-95 were divided into two groups: the first five years as early period and the recent five years as late period. Background factors, therapeutic modality and prognosis were compared between these two groups.

The number of patients during the late period (245) was about 1.5 fold that during the early period (161). The average age for each stage are similar within the same period, and also similar between early and late periods. Almost the same ratios were noticed on stage distribution and on histological grade between early and late periods. Therefore, the increase in the number of patients in recent years was due mainly to expansion with the same proportion of background factors.

Patients with T2 and T3 during the late period received more aggressive treatments with/without endocrine therapy. Subsequently these patients seemed to show better prognosis than the patients during the early period.

No differences in survival of patients with metastasis was revealed between these two periods. Therefore, the outcome was not improved by recent endocrine therapy.

(Acta Urol. Jpn. 44: 775-780, 1998)

**Key words:** Trends of prostate cancer, T2 and T3 prostate cancer, Endocrine therapy

### 緒 言

本邦において前立腺癌は急増しており、21世紀には男性の上位の癌になることが推測されている。前立腺癌が高齢者の癌であり、近年の平均寿命の延長はこの癌の頻度を増加させる一因であろう。また米国日系人の前立腺癌の罹患率の研究から発癌および進展に環境因子の重要性が明らかとなり、食生活や性生活が西欧化している現状からこれらの患者数増加に対する影響が考えられる。また疾患についての知識の向上、はては検診の普及も指摘されている。以上をふまえて本邦の前立腺癌がどのように変わりつつあるかを知ること、はこの癌の対策に必要なことであろう。

旭中央病院は千葉県東総の中央にあり、周辺は農業の盛んな地区である。本院の過半数の患者は旭市、銚子市、八日市場市、海上郡および香取郡東半分（佐原市、多古町以東）であるが、これら地区には泌尿器科医のいる総合病院がほかにないので、社会保険審査資

料からみても本院におけるこれら地区の前立腺癌患者の把握率はきわめて高く、80%以上と推測される。本研究は1986年からの患者を基にしているが、そのときよりこれら地区は現在まで人口の移動はきわめて少ない。したがって前立腺癌の動向を検討するのに最適と考え、1986年から1995年の新患患者を2分して病態や予後の推移を検討した。

### 患者および方法

新患患者を1986年よりの5年間（前期）と、1991年よりの5年間（後期）の2群に分類して比較した。すべての患者は針生検により組織学的に癌を確認した。予後の最終確認は1997年末のため、生存しているすべての症例は2年以上観察していることになる。全患者の予後判明率は95%であり、2群間に差はなかった。

病期分類はTNM (1992)<sup>1)</sup>、組織学的分化度は泌尿器科病理取り扱い規約<sup>2)</sup>によった。本検討期間では診断手段は主として直腸診、硬結部の生検、X線、骨スキャンなどである。手術により組織学的病期を診断できたときはpTとした。直腸診で異常なく腫瘍

\* 現：顧問，千葉大学名誉教授

マーカー高値の患者は TUR-P を行い組織診で癌の有無を診断した (癌をみたとき T1a または T1b)。後期ではリンパ節の組織所見の得られなかったものは CT か MRI による N 診断とした。骨スキャンによる骨転移の範囲は Soloway らにしたがい I-IV 型に分類した<sup>3)</sup> 腫瘍マーカーは1990年までは PAP, その後は PSA を用いた。PSA 測定キットはダイナボット社で正常上限は 4.0 ng/ml である。

治療法は初回治療として定期的検査による経過観察, 根治的前立腺全摘除術 (以下手術), 根治的放射線照射 (以下放射線), 内分泌療法および手術か放射線と内分泌療法の併用のいずれかを, 病期, 全身状態や合併症, および患者の選択を考慮して実施した。併用内分泌療法は根治的治療の後に行ったものである。放射線はリニアック X 線により骨盤腔に 40 Gy, 以後前立腺部に 20~30 Gy を追加した。内分泌療法は大部分が外科的去勢 (一部 LHRH アナログ) とエストロゲンまたはアンチアンドロゲンの併用を行った。局所増悪, 骨転移増悪, 一部はマーカー上昇を再発として症例に応じ内分泌療法未施行例にはその開始, 内分泌療法抵抗癌にはできうるかぎり化学療法などに変更した。後者は燐酸エストラムスチン投与, ついで無効のときは抗癌剤を用いた。化学療法を行った症例の比率は両期間に大きな差はなかった。

予後は cause-specific survival を算出し, 二者間の比較には Kaplan-Meier 法および t 検定を用いた。2 群間の比較は  $\chi^2$  検定を用いた。

## 結 果

### 1. 前期および後期の背景因子

前期に比し後期には前立腺癌患者数が約1.5倍に増加した。当院で患者把握率の高い旭市, 銚子市, 八日

市場市, 海上郡および香取郡東半分の合計では前期後期それぞれ129人と188人 (全症例の80%および77%) であり, 増加率は同じであった。これら地区の1990年および1995年の男性人口は130,125人および132,274人でほとんど移動がなかった。これより後期の患者数増加は近年の罹患率の上昇 (前期0.1%, 後期0.14%) を反映していると推測した。したがって罹患率増加に伴う患者および腫瘍の背景因子につき全症例について検討した。

両期間の初診時における患者の病期, 年齢, 組織学的分化度を比較した (Table 1, 2)。全体の患者数は増加したがそれぞれの期間における病期の比率には大きな変化がない。期間内においては T1 (a, b を合計), T2+T3, M+ がそれぞれ3分の1ずつであるが, 後期には T3 増加だけ T1 が減少した。M+ す

Table 1. Patients' characteristics

	Early period	Late period
No. of cases	161	245
T1a	41 (25.4)*	34 (13.9)
T1b	18 (11.2)	34 (13.9)
T2	10 (6.2)	18 (7.3)
T3, pT3±N+	41 (25.5)	84 (34.2)
M	51 (31.7)	75 (30.6)
Age		
T1a	72.4±6.0	71.8±6.4
T1b	75.2±6.3	74.7±8.2
T2	71.7±9.7	74.2±9.8
T3, pT3±N+	75.3±7.8	73.4±8.2
M+	74.8±8.0	75.7±8.2

1986-90: early period, 1991-95: late period. \*: Percentage of each stage in early and late periods; n.s. Ages (M±SD): Stages in early and late periods; n.s. Stages in the same period; n.s., except T1a vs. M+ in late period; p=0.02.

Table 2. Histological grade

	Early period		Late period	
T1b	well	9 (50)*	well	22 (64.7)
	moderately	9 (50)	moderately	11 (32.4) n.s.
	poorly	0 (0)	poorly	1 (2.9)
T2	well	1 (10)	well	8 (44.4)
	moderately	7 (70)	moderately	8 (44.4) p=0.004
	poorly	1 (10)	poorly	2 (11.1)
	unknown	1 (10)		
T3, pT3±N+	well	7 (17.11)	well	13 (15.5)
	moderately	23 (56.1)	moderately	43 (51.2)
	poorly	10 (24.4)	poorly	26 (30.9) n.s.
	unknown	1 (2.4)	unknown	2 (2.4)
M+	well	13 (25.5)	well	11 (14.7)
	moderately	16 (31.3)	moderately	41 (54.7) p=0.03
	poorly	22 (43.1)	poorly	23 (30.6)

\*: Percentage in respective stages.

なわち転移病期はすべて骨転移であった。年齢は後期の T1a は同期間の他の病期より若年であったが、そのほかは期間内で各病期間に差はなく、この傾向は前期と後期で同じであった。後期の T1 の年齢低下はこの期間の前立腺肥大症の手術件数850例と急増し、その平均年齢71.2歳であることと関係があったと考えた。病期別の組織学的分化度は病期の進行につれて低分化癌の比率が増加し、これも両期間で差がなかった。以上から1986年からの10年間に患者数が増加しているが、背景因子には差がないことから病期分布と各病期の年齢についてはほぼ均等の増加といえた。

## 2. 治療法

T1a はほぼ全例を経過観察のみとした。T1b と T2 では両期間とも手術、放射線、または内分泌療法のいずれか1つという単独療法を行った (Table 3)。後期には全体として手術症例の比率が高い。T2, T3 では後期に放射線とともに内分泌療法併用例があり、患者

の治療に対する要望の変化などによった。とくに T3 以上は手術または放射線を行っても大部分は内分泌療法を追加したが、手術+内分泌療法症例のほうが多くなった。understaging, すなわち T2 として手術し pT3±N がこれに含まれている。M+ は内分泌療法が主体である。1~2 例に放射線を行ったが、これは小範囲の骨転移巣に対してであった。

全体を通じて後期には治療手段がより積極的になったといえよう。放射線や手術後重症の合併症や直接死亡はなかった。

## 3. 予 後

患者の予後は調査時点までの生存曲線を示す

T1a は全例癌死がなかった。T1b は前期の患者に6年後、後期の患者に2年後臨床癌への進行で死亡をみたが両者に差がなかった (Fig. 1)。T2 では前期に癌死をみたが後期には全例生存しており、後期が統計的には良い傾向を示した (Fig. 2)。T3 については前

Table 3. Initial therapy

	Early period		Late period	
T1b	Radiation	13 (72.2)*	Radiation	8 (23.5)
	Endocrine therapy	3 (16.7)	Endocrine therapy	14 (41.2) p=0.003
	Surgery	2 (11.1)	Surgery	12 (35.3)
T2	Radiation	3 (30)	Radiation	1 ( 5.5)
	Endocrine therapy	5 (50)	Rad+endocrine	3 (16.7)**
	Surgery	2 (20)	Endocrine therapy	9 (50.0) n.s.
			Surgery	5 (27.8)
T3, pT3±N+	Radiation	15 (36.6)	Radiation	7 ( 8.3)
	Endocrine therapy	25 (61.0)	Rad+endocrine	6 ( 7.2)
	Surgery+endocrine	1 ( 2.4)	Endocrine therapy	39 (46.4) p=0.0001
			Surgery+endocrine	32 (38.1)
M+	Rad+endocrine	2 ( 3.9)	Rad+endocrine	1 ( 1.3)
	Endocrine therapy	49 (96.1)	Endocrine therapy	74 (98.7) n.s.

\*: Ratio in respective stages. \*\*: Number of patients receiving radiation alone and those with endocrine therapy are summed.

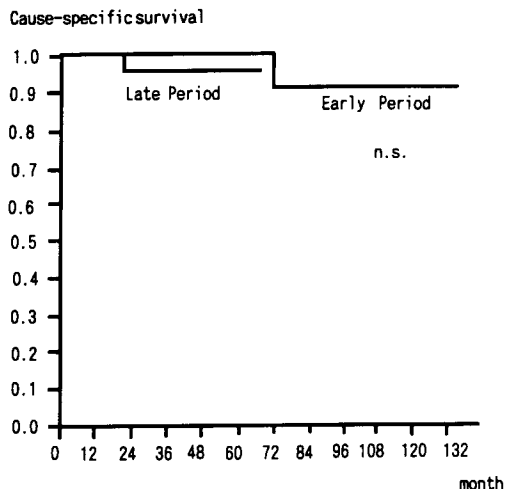


Fig 1. Cause-specific survival of T1b.

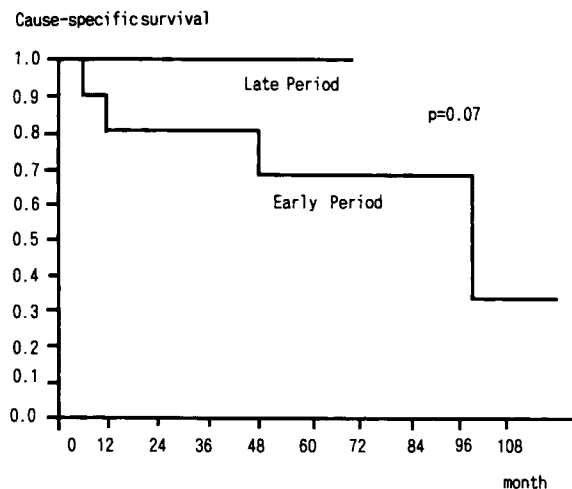


Fig 2. Cause-specific survival of T2.

期に1年以後、後期も1年半以後より癌死がおこっているが、両者間では後者が良い傾向を示した (Fig. 3). T2として手術を行い、pT3になったものは後期に4例あり、全例生存中である。前期との比較のため

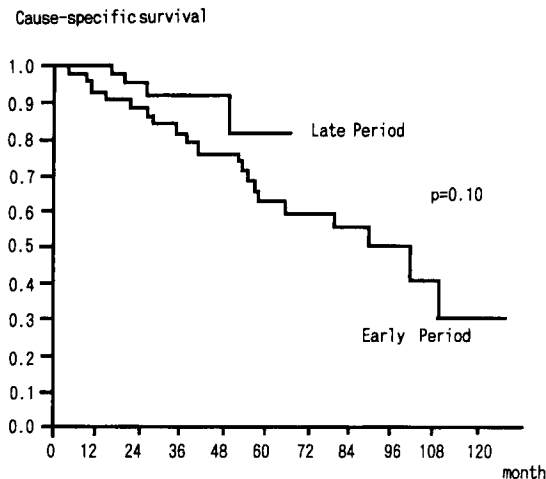


Fig 3. Cause-specific survival of T3, pT3±N+

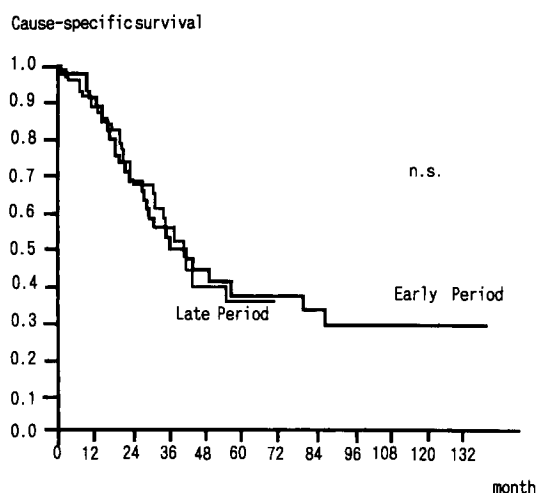


Fig 4. Cause-specific survival of M+ (bone metastasis).

これを後期の T2 に加えても Fig. 2 の生存曲線に変化がないので、後期の予後改善傾向は明らかである。M+ は両者でまったく同じの生存率を示した (Fig. 4)。この理由を明らかにするため前期後期の組織学的分化度、EOD、近接効果として治療開始後3カ月のマーカーの正常化 (CR) を比較した (Table 4)。なお初診時マーカーが正常であり3カ月後も正常の前期の2例が含まれている。また近接効果 unknown はその時点で測定できなかったものである。前期後期間に分化度は差をみたが他の二項目は同じであった。したがって前期後期間に患者の重症度や内分泌療法反応性は、ほぼ同様と考えた。

以上より、T2, T3 は後期では生存率の上昇をみたが、M+ 期には改善がないと考えた。

### 考 察

本邦の前立腺癌死亡数は1985年と1993年 (後期の中間) でそれぞれ2,640人と4,262人で60%の増加をみている<sup>4)</sup>。本研究の前期後期患者数はそれぞれ161人と245人で同様に50%増であり、当院の前立腺癌の推移は本邦で平均的であろう。前立腺癌は50歳以後年齢増加とともに頻度が急増する。しかし前期後期の平均年齢は患者全体でも各病期間でもほとんど変わらなかった。したがって患者の増加は平均寿命の延長によりさらに高齢者の患者の増加ではなく、平均寿命の延長の結果70歳付近の発病頻度の高い年齢層の増加によるといえた。増加した内容について、病期の比率にも病期別組織学的分化度にも両期間で差をみなかった。これは患者数増加が各病期とも同じように増加し、病期内の分化度つまり悪性度も均等に増加していることを示しており、とくに高い増殖能の癌の出現の増加ではないといえる。結局同じ病像の均等な膨張というわけで、アメリカの1974~83年の変化<sup>5)</sup>と類似であった。本邦統計は病期について1980年代前半までは転移病期が約半数近くであったが<sup>6)</sup>、近年低病期の比率が増し

Table 4. Factors affecting survival of M+ (bone metastasis)

	Early period		Late period	
Extent of disease	1	27 (53.0)*	1	30 (40)
	2	12 (23.5)	2	27 (36)
	3	10 (19.6)	3	13 (17.3) n.s.
	4	2 (3.9)	4	5 (6.7)
Response of PSA 3mo. after start of treatment	CR	32 (65.3)	CR	47 (62.7)
	others	12 (24.5)	others	26 (34.7) n.s.
	normal→normal**	2	unknown	2 (2.6)
	unknown	5 (10.2)		
Grade	well	13 (25.5)	well	11 (14.7)
	mod	16 (31.3)	mod	41 (54.7) p=0.03
	poor	22 (43.1)	poor	23 (30.6)

\*: Percentage in respective items. \*\*: Excluded from calculation of ratio.

ている。本報告は1986～95年であり、M+ は3分の1であった。アメリカではT1, T2, T3, M+ それぞれ4分の1ずつであり、本邦でも今後癌の病態の変化とともに、疾患についての知識の普及や検診の影響で低病期の比率が増加するであろう。今回の旭中央病院の結果はその移行期のようなものである。T1 については両期間とも予後は良い。本邦の報告でT1a は無治療観察のみでほとんど進行をみないとされ<sup>7)</sup>。今回の症例でも同様であった。T1b も本邦では比較的予後が良く、今回それぞれ適当な治療を行った結果良い予後となった。

臨床病期に対しては前期後期の間に治療法が少しずつ変化した。T2 と T3 には侵襲的手段(手術または放射線)が増し、一部は内分泌療法併用を行ったが、これが予後改善傾向に反映したとくみえた。臓器限局癌よりやや進行したT3 には内分泌療法併用による治療がそれぞれの単独療法より良いという報告がみられる<sup>8-10)</sup> とくに後期のT3 は約半数が手術または放射線に内分泌療法を併用しており、この効果が影響したのであろう。今後T3 に対しては積極的手段とともに内分泌療法の併用が予後改善の方法と推測される。

M+ 期は内分泌療法の適応であり、本邦では診断後直ちに実施するのが標準である。以前の報告も近年のものも同じように5年生存が30～40%であり<sup>11-17)</sup>、本研究も同様で、さらにその生存率は前期後期がまったく同じであった。M+ 期の予後に影響する因子として、組織学的分化度、腫瘍の広がり(たとえばEOD<sup>17)</sup>)および内分泌療法開始後の近接効果があげられる<sup>18)</sup>。前期後期の症例で、分化度には若干差があったが他は同じのため、両期間の癌の性状に大差がないといえる。しかしながら両期間でなんらの予後改善がみられなかった。大部分の症例は去勢とホルモン剤の併用をうけているが、後期には多くの外科的去勢がLHRH アゴニストにかわり、エストロゲンがアンチアンドロゲン(ほぼ半数ずつ酢酸クロルマジノンとフルタミド)となった。これらの組み合わせによる総アンドロゲン除去は基本的には同じ効果といえるので、生存率に差がみられなかったであろう。

1976～91年を二分して病期CとD154例を比較した結果、主体とした内分泌療法の内容は変化したが予後は変わらなかったという<sup>19)</sup>。内分泌療法の効果期間を延長する方法の研究が必要である。

再燃後は多くが燐酸エストラムスチンを投与しさらに進行した一部に対して抗癌剤を用いた。燐酸エストラムスチンは半数が約1年進行が停止し<sup>20)</sup>、抗癌剤はNC 以上が3分の1に見られ、PD よりも生存が延長する<sup>21)</sup>。しかし両期間とも同じに実施されたので、効果があったにしても両期間の患者に与える影響

は同じであると考えられた。さらに5年生存率が諸報告とあまり差がなく、したがってこれらは再燃癌全体の予後改善にはならなかった。再燃癌の治療には未だ標準的方法がない<sup>22)</sup>。その予後は倍加時間など癌細胞の性状に左右され、抗癌剤の効果をみるのは比較的増殖能の低い腫瘍にかざられることによる<sup>23)</sup>。再燃癌の治療についてさらにretrospectiveの分析とともに新しい工夫が要望される。

## 結 語

旭中央病院にて1986～95年に治療した前立腺癌を前半5年(前期)と後半5年(後期)に分け、患者構成、治療法、予後を比較した。

1. 患者数は前期161, 後期245と1.5倍に増加した。しかし病期間の平均年齢は両期間とも同じであり、また各病期の比率や各病期内の組織学的分化度の比率は両期間ほぼ同じであった。これより患者数増加は同じ背景因子で一様に増加したといえた。

2. T2, T3 は後期積極的処置と内分泌療法併用例が増加した。そのためかこれら病期の予後は改善傾向をみた。

3. M+ はすべて骨転移であった。内分泌療法にて治療を開始したが、前期後期の予後はまったく同じであった。すなわち近年の治療法の変遷は予後に影響がなかった。

## 文 献

- 1) TNM Atlas Third Edition, 2nd Revision, pp. 241-250. Springer-Verlag, Berlin. 1992
- 2) 泌尿器科・病理: 前立腺癌取扱い規約 第2版 金原出版, 東京, 1992
- 3) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al.: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* **61**: 195-202, 1988
- 4) 垣添忠生: がんの統計. 財団法人がん研究振興財団, 1995
- 5) Schmidt JD: Trends in patterns of care for prostatic cancer, 1974-1983: results of surveys by the American College of Surgeons. *J Urol* **136**: 416-421, 1986
- 6) 赤倉功一郎, 井坂茂夫, 布施秀樹, ほか: 本邦における前立腺癌の治療動向: 最近5年間における9施設の統計. *泌尿紀要* **34**: 123-129, 1988
- 7) Amakasu M, Akimoto S, Akakura K, et al.: Disease progression in stage A prostate cancer. *Int J Urol* **2**: 39-43, 1995
- 8) Zincke H, Bergstralh EJ, Blute ML, et al.: Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. *J Clin Oncol* **12**: 2254-2263, 1994

- 9) 薦巢賢一：前立腺がん，臨床腫瘍学，有吉 寛，西條長宏，佐々木康綱，ほか編，第一版，pp. 744-784，癌と化学療法社，東京，1996
- 10) 立花裕一，河内恒雄，小林 剛，ほか：前立腺癌病期Cにおけるエストロゲン先行放射線療法の成績．日泌尿会誌 **84**：463-468，1993
- 11) 島崎 淳，秋元 晋，正井基之：従来の内分泌療法．泌尿器外科 **5**：1203-1210，1992
- 12) 小浜常昭，三枝道尚，越智淳三，ほか：前立腺癌の臨床統計．西日泌尿 **49**：1039-1046，1987
- 13) 内田豊昭，本田直康，横田真二，ほか：前立腺癌の臨床統計的観察．泌尿紀要 **33**：869-876，1987
- 14) 児島康行，近藤雅彦，野々村祝夫，ほか：前立腺癌の臨床統計的観察．西日泌尿 **58**：115-119，1996
- 15) 酒井英樹，南 祐三，金武 洋，ほか：前立腺癌の内分泌療法，1980～1989年の治療成績．西日泌尿 **57**：592-595，1995
- 16) 小幡浩司，栗山 学，藤田公生，ほか：前立腺癌の臨床的検討．泌尿紀要 **42**：503-507，1996
- 17) 田中方士，秋元 晋，正井基之，ほか：前立腺癌における骨転移進展度と内分泌療法の効果；骨シンチグラフィーによる検討．日泌尿会誌 **83**：1036-1042，1992
- 18) 榊鏡年清，秋元 晋，赤倉功一郎，ほか：病期D2 前立腺癌の予後因子；単変量および多変量解析による検討．泌尿紀要 **42**：269-274，1996
- 19) 平沢 潔，本間之夫，押 正也，ほか：進行前立腺癌の治療成績—16年間の変遷—．日泌尿会誌 **85**：1610-1615，1994
- 20) 田中方士，塩見 興，浜野 聡，ほか：内分泌療法再燃癌に対する Estramustine phosphate の効果．泌尿紀要 **43**：245-250，1997
- 21) Akimoto S, Ohki T, Akakura K, et al.: Chemotherapy for endocrine-therapy-refractory prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **35**: Suppl, 18-22, 1994
- 22) Scher HI and Logothetis CJ: Management of androgen-independent prostatic cancer In: Principles and practice of genitourinary oncology, Edited by Raghavan D, Scher HI, Leibel SA, et al. 1st ed., pp. 599-612, Lippincott-Raven Pub., Philadelphia, 1997
- 23) Akimoto S, Inomiya H, Akakura K, et al.: Prognostic factors in patients with prostate cancer refractory to endocrine therapy: univariate and multivariate analyses including doubling times of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase. *Jpn J Clin Oncol* **27**: 258-262, 1997

(Received on May 28, 1998)

(Accepted on August 24, 1998)